

PATENT COOPERATION TREATY

REEST AVAILABLE COPY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2001 (20.02.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/EP00/05278	Applicant's or agent's file reference 9928146-vers
International filing date (day/month/year) 07 June 2000 (07.06.00)	Priority date (day/month/year) 19 June 1999 (19.06.99)
Applicant JONAS, Rochus et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

12 December 2000 (12.12.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Pascal Piriou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/18/84

II 16

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 31 JUL 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9928146-vers	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05278	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D495/04		
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Helps, I Tel. Nr. +49 89 2399 8209



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05278

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-21 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05278

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-9
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

V. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

In diesem Bericht wird das folgende Dokument genannt.

DE-A-198 190 23

(A)

Das neue Merkmal der Verbindungen des Anspruchs 1 ist die Anwesenheit mindestens eine Hydroxy-Gruppe an der Benzyl-Gruppe. Der abhängige Anspruch 2, sowie die Ansprüche 3-4, die die Herstellung von Verbindungen des Anspruchs 1 enthaltenden pharmazeutischen Produkten beschreiben, die Ansprüche 5-7, die Verbindungen des Anspruchs 1 enthaltende Produkte beschreiben, und die Ansprüche 8-9, die die pharmazeutische Verwendungen der Verbindungen des Anspruchs 1 beschreiben, sind daher auch neu. Die Ansprüche 1-9 erfüllen somit die Bestimmungen des Artikels 33(2) EPÜ.

Dokument (A) beschreibt Benzothienylpyrimidine, die an der 2-Stelle durch Carboxyalkyl, Carboxycycloalkyl oder Carboxaryl-gruppen substituiert sind. Diese Verbindungen tragen auch Benzylamino-gruppen an der 4-Stelle, die durch Alkyl, Halogen oder Alkoxy-gruppen substituiert sein können. Die Verbindungen des Dokuments besitzen eine Phosphodiesterase V hemmende Wirkung. Die Verbindungen der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich von den Verbindungen des Dokuments (A) dadurch, daß die Benzyl-gruppe durch mindestens eine Hydroxy-gruppe substituiert ist (vgl. die erste Verbindung des Beispiels 2 des Dokuments (A) mit der ersten Verbindung der Seite 16, Zeilen 16-17 der vorliegenden Anmeldung, siehe Beispiel 6). In Anbetracht dieser Strukturnähe kann der Fachmann erwarten, daß die anmeldungsgemäß Verbindungen auch eine Phosphodiesterase V hemmende Aktivität besitzen würden. Deshalb ist eine erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ) nicht anzuerkennen, weil die der Anmeldung zugrundliegenden Aufgabe (d.h. die Bereitstellung von weiteren Phosphodiesterase V hemmenden Verbindungen) in naheliegender Weise gelöst ist.

Eine erfinderische Tätigkeit wäre nur anzuerkennen, falls die Anmelderin eine unerwartete Effekt für die anmeldungsgemäß Verbindungen gegenüber den Verbindungen des Dokuments (A) nachweisen kann. Da keine unerwartete Effekt nachgewiesen wurde, wurden die Bestimmungen des Artikels 33(3) PCT nicht

erfüllt.

VII. BESTIMMTE MÄNGEL DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 (a) (ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument (A) offenbare einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9928146-vers	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05278	International filing date (day/month/year) 07 June 2000 (07.06.00)	Priority date (day/month/year) 19 June 1999 (19.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 495/04,		
Applicant	MERCK PATENT GMBH	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 December 2000 (12.12.00)	Date of completion of this report 27 July 2001 (27.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05278

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-21, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____,

pages _____, filed with the letter of _____.

 the claims, Nos. 1-9, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. _____, filed with the letter of _____,

Nos. _____, filed with the letter of _____.

 the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05278

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The report mentions the following document:

DE-A-198 190 23 (A).

The new feature of the compounds of Claim 1 is the presence of at least one hydroxy group on the benzyl group. Dependent Claim 2 and Claims 3-4 which describe the production of pharmaceutical products containing compounds of Claim 1, Claims 5-7 which describe products containing compounds of Claim 1, and Claims 8-9 which describe the pharmaceutical use of compounds of Claim 1 therefore are novel. Claims 1-9 therefore meet the requirements of PCT Article 33(2).

Document (A) describes benzothienyl pyrimidines which are substituted by carboxyalkyl, carboxycycloalkyl or carboxyaryl groups on the 2 position. These compounds also carry benzylamino groups on the 4 position which can be substituted by alkyl, halogen or alkoxy groups. The compounds of the document have a phosphodiesterase V-inhibiting effect. The compounds of the present application differ from the compounds of document (A) in that the benzyl group is substituted by at least one

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05278

hydroxy group (cf. the first compound of Example 2 of document (A) with the first compound of page 16, lines 16-17 of the present application, see Example 6). Considering this structural closeness the person skilled in the art can expect that the compounds according to the invention also have a phosphodiesterase V-inhibiting effect. Therefore an inventive step (EPC Article 56) cannot be recognised because the problem to be solved by the invention (i.e. supplying further phosphodiesterase V-inhibiting compounds) is solved in an obvious way.

An inventive step would only be recognised if the applicant could prove an unexpected effect of the compounds according to the application as compared with the compounds of document (A). As no unexpected effect was proved the requirements of PCT Article 33(3) are not met.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05278

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite document (A) or indicate the relevant prior art disclosed therein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78767 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 495/04,**
A61K 31/505

[DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE).
CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürer Strasse 10,
D-63322 Rödermark (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/05278**

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH;**
D-64271 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2000 (07.06.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

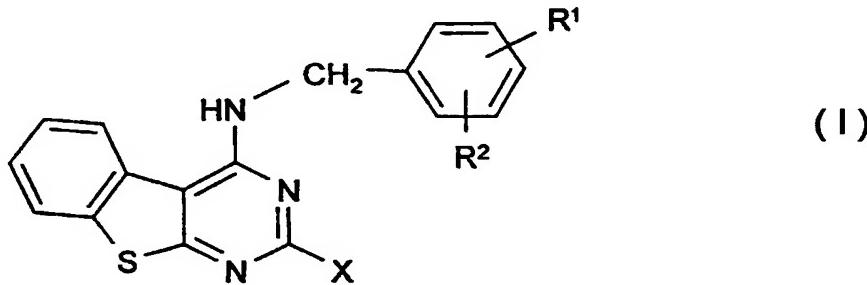
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: THIENOPYRIMIDINES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: THIENOPYRIMIDINE ALS PHOSPHODIESTERASE HEMMER



WO 00/78767 A1

(57) Abstract: The invention relates to the thienopyrimidines of formula (I) and their physiologically acceptable salts, wherein R¹, R² and X have the definitions indicated in claim 1. The inventive substances are characterized by a phosphodiesterase V inhibition and are used for the treatment of cardiovascular diseases and for the treatment and/or therapy of impaired potency.

(57) Zusammenfassung: Thienopyrimidine der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R¹, R² und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.

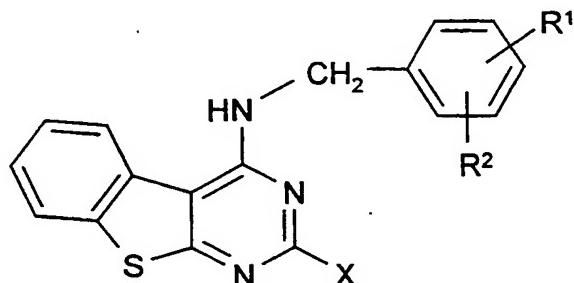


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

THIENOPYRIMIDINE ALS PHOSPHODIESTERASE HEMMER

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,15 X einfach durch R⁷ substituiertes R⁴, R⁵ oder R⁶,R⁴ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt
sein können,20 R⁵ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,R⁶ Phenyl oder Phenylmethyl,25 R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

30

bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² OH bedeutet,

35 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

15 Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

20 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 beschrieben sind. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

25 Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

30 Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektiler Dysfunktion).

35 Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen.

Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungs-mäßigen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstö-rungen.

10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe einge-setzt werden.

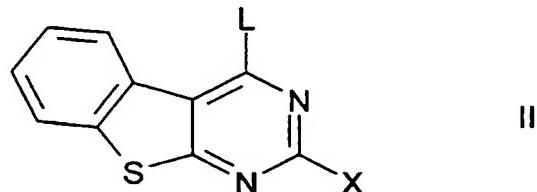
15 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

20 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

25

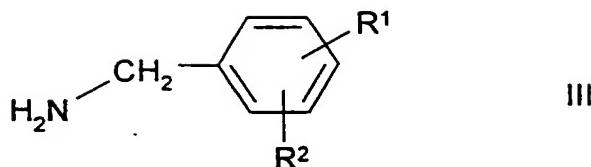


worin

30 X die angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

35 mit einer Verbindung der Formel III



5 worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

oder

c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R¹ und/oder R² in einen anderen Rest R¹ und/oder R² umwandelt, indem man eine Alkoxygruppe in eine Hydroxygruppe umwandelt,

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30 A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

35

X bedeutet einen einfach durch R⁷ substituierten R⁴-, R⁵- oder R⁶-Rest.

- R⁴ bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.
- 5 R⁴ bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.
10 Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen oder Butylen.
- R⁵ bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.
- 15 R⁵ bedeutet auch Cycloalkyl vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
- Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.
- 20 Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, F, Cl, Br oder I. Bevorzugt stehen sie unabhängig voneinander für Hal und Hydroxy. Mindestens einer der Reste R¹ oder R² bedeutet Hydroxy.
- 25 Der Rest R⁷ bedeutet vorzugsweise z.B. COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CONH₂, CON(CH₃)₂, CONHCH₃ oder CN.
- 30 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.
- 35 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5

in Ia X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

10

in Ib R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
 X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

15

wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² OH bedeutet;

in Ic R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

20

X einfach durch R⁷ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,

R⁷ COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten

wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² OH bedeutet;

25

in Id R¹ Hal,

 R² OH,

X einfach durch R⁷ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,

30

R⁷ COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

- Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
- 5
- 10 In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R¹, R², R³, R⁴, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.
- 15 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).
- 20 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
- 25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.
Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.
- 30 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- Verbindungen der Formel II können z.B. durch Umsetzung mit POCl₃ aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen erhalten werden, die aus Thionaphtherivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).
- 35 Die Darstellung der Hydroxypyrimidine erfolgt entweder durch Dehydrierung entsprechender Tetrahydrobenzthienopyrimidinverbindungen oder

nach der für die Herstellung von Pyrimidinderivaten üblichen Cyclisierung von 2-Aminobenzthiophen-3-carbonsäure-derivaten mit Aldehyden oder Nitrilen (z.B. Houben Weyl E9b/2).

- 5 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.
- 10 Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalte, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin 15 oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

- 20 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwassertoffe wie Trichloréthylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethyenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide 25 wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylform-amid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- 30 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert. Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden. 35

Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

- 5 Verbindungen der Formel I, in denen R¹ und/oder R² OA bedeuten, können nach bekannten Methoden der Etherspaltung in die entsprechenden Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen R¹ und/oder R² Hydroxy bedeutet.
- 10 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.
15 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammonium-salz umgewandelt werden.
- 20 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanol-amin.
- 25 Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lö-sungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Um-setzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbe-denkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet wer-den, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, ins-be sondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder he-terocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren,
30 z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Malein-
- 35

- säure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 5 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
- Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen 10 der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in 15 eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
- Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer. 20 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder 25 anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, 30 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder 35 Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhalten-

nen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen finden.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

35

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) ($M+H$)⁺Beispiel 1

- 5 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
[erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothio-
phen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester, De-
hydrierung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphor-
oxichlorid/Dimethylamin] und 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in N-
10 Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel
wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-
methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propion-
säuremethylester als farbloses Öl.
- 15 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
mit 2-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-essigsäuremethylester.
- 20 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-buttersäuremethylester.
- 25 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-valeriansäuremethylester.
- 30 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
- 35 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-heptansäuremethylester.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-
essigsäuremethylester

10 2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
15 cyclohexancarbonsäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

Beispiel 2

20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-
propionsäuremethylester wird in Ethylenglycolmonomethylether gelöst und
nach Zugabe von 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zu-
gabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe
25 von Petrolether erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 218°.

30 Die ausgefallenen Kristalle werden in Isopropanol gelöst und mit Ethanol-
amin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-
benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanol-
aminsalz.

Analog erhält man die Verbindungen

35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-buttersäure, F. 225°; Ethanolaminsalz F. 150°;

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 210°; Ethanolaminsalz F. 141°;

5 Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

10 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

15 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohex-1-yl]-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;

20 Beispiel 3

Eine Mischung von 1,5 g 4-(4-Chlorbenzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenylcarbonsäuremethylester ("B"), hergestellt durch Dehydrierung der entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydrobenzthieno-[2,3-d]-pyrimidinverbindung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid / Dimethylamin, und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methyl-pyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie ünlich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester, F. 203-204°.

Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz F. 189-190°.

35 Analog erhält man die Verbindung

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

Beispiel 4

5

1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

10

Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

15

Beispiel 5

20

1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

Beispiel 6

25

Die in den Beispielen 1 bis 5 erhaltenen Verbindungen können nach bekannten Methoden der Etherspaltung in die entsprechenden Hydroxyverbindungen umgewandelt werden. So erhält man die nachstehenden Verbindungen

30

3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester,

35

2-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester,

5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
5 2-yl]-valeriansäuremethylester,

7-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester,

10 2-{4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohex-1-yl}-essigsäuremethylester,

15 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester,

20 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

25 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

30 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

35 2-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-heptansäure,

2-[4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohex-1-yl]-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure,

3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid,

10 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

Beispiel 7

15 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 0,01 mol 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexancarbonsäuremethylester mit 0,02 mol 3-Chlor-4-Hydroxy-benzylamin in 40 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon nach üblicher Aufarbeitung

20 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

Analog erhält man die Verbindungen

25 4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester und

4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

30 Durch Esterhydrolyse analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindungen

35 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, Fp. 200-202°;

4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

5 4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

10 4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

15 5-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

20 2-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

25 7-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

20 2-{4-[4-(3-Methoxy-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohex-1-yl}-essigsäure,

25 4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

30 5-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

35 2-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

30 7-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-{4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

5 3-{4-[4-(4-Hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-propionsäure.

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

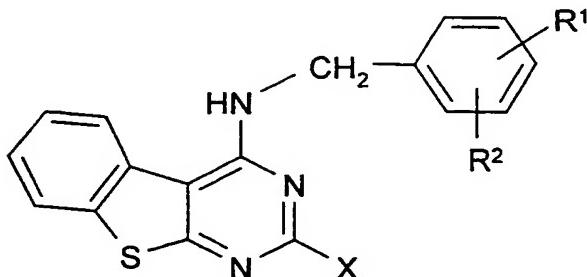
20 Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

20

X einfach durch R⁷ substituiertes R⁴, R⁵ oder R⁶,

R⁴ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-
Gruppen ersetzt sein können,

R⁵ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R⁶ Phenyl oder Phenylmethyl,

25

R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

30

bedeuten,

wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² OH bedeutet,

35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- (a) 3-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- (b) 7-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (c) 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- (d) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure;
- (e) 4-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;

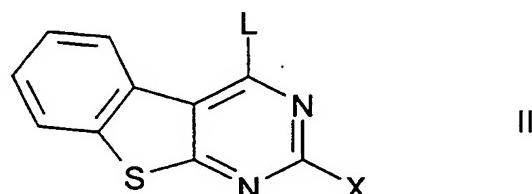
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

20 3. Verfahren zur Herstellung

von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

25 dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel II



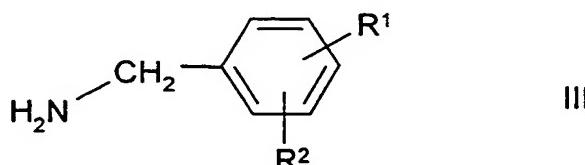
worin

35 X die angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

5



10

worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15

oder

20

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

oder

25

c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R¹ und/oder R² in einen anderen Rest R¹ und/oder R² umwandelt, indem man eine Alkoxygruppe in eine Hydroxygruppe umwandelt,

30

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

35

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-

flüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
15. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
25. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

25

30

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/EP 00/05278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D495/04 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 19 023 A (MERCK PATENT GMBH) 4 November 1999 (1999-11-04) page 5, line 15-20; claims; examples -----	1-9
Y	DE 196 44 228 A (MERCK PATENT GMBH) 30 April 1998 (1998-04-30) page 6, line 8 - line 12; claims; example 6 -----	1-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2000

Date of mailing of the international search report

13/09/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 00/05278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
DE 19819023	A 04-11-1999	AU 3709899 A			16-11-1999
		WO 9955708 A			04-11-1999
DE 19644228	A 30-04-1998	AU 4945097 A			15-05-1998
		BR 9712652 A			26-10-1999
		CZ 9901422 A			14-07-1999
		WO 9817668 A			30-04-1998
		EP 0934321 A			11-08-1999
		NO 991951 A			17-06-1999
		PL 332970 A			25-10-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/05278

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D495/04 A61K31/505

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 198 19 023 A (MERCK PATENT GMBH) 4. November 1999 (1999-11-04) Seite 5, Zeile 15-20; Ansprüche; Beispiele ---	1-9
Y	DE 196 44 228 A (MERCK PATENT GMBH) 30. April 1998 (1998-04-30) Seite 6, Zeile 8 - Zeile 12; Ansprüche; Beispiel 6 -----	1-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

6. September 2000

13/09/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Helps, I

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. es Aktenzeichen

PCT/EP 00/05278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19819023 A	04-11-1999	AU	3709899 A	16-11-1999
		WO	9955708 A	04-11-1999
DE 19644228 A	30-04-1998	AU	4945097 A	15-05-1998
		BR	9712652 A	26-10-1999
		CZ	9901422 A	14-07-1999
		WO	9817668 A	30-04-1998
		EP	0934321 A	11-08-1999
		NO	991951 A	17-06-1999
		PL	332970 A	25-10-1999

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9928146-vers	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/05278	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/06/1999
Anmelder		
MERCK PATENT GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

THIENOPYRIMIDINE ALS PHOSPHODIESTERASE HEMMER

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)